Aus der II. med. Klinik der Universität München.
Direktor: Professor Dr. Alfred Schittenhelm.

Über einen atypisch verlaufenen Fall von Meningococcensepsis

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Walter Kümmel
aus Schorndorf i/Wttbg.

1938

Druckerei u. Verlag wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch, Würzburg

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Referent: Pr. Dr. Schittenhelm.

Tag der mündlichen Prüfung: 11. II. 1937.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Nicht nur epidemieartige Ausbreitung und große Seuchenzüge charakterisieren die Meningitis epidemica. Im Laufe der letzten Jahre hat es sich gezeigt, daß namentlich in großen Städten eine große Anzahl von Fällen zur Beobachtung kommt, ohne aber zur Ausbreitung von Epidemien zu führen. In dieser Hinsicht verhält sich die Meningitis epidemica ähnlich wie die Poliomyelitis, welche auch oft sporadisch auftritt. Eine Anhäufung von Fällen, sogar kleine Epidemien werden immer wieder speziell in den Frühjahrsmonaten beobachtet. Ebenso wie bei den Epidemien werden bei den sporadischen Fällen Krankheitsbilder beobachtet, die von der Norm stark abweichende Züge zeigen. Besonders sind es die sporadischen Fälle bei denen wir starke Abweichung finden. Eine eingehende Beachtung besonders bei den sporadischen Fällen ist wichtig. Während einer Epidemie wird leicht die Aufmerksamkeit auf Fälle gelenkt, die in das Symptombild der Meningitis epidemica nicht restlos hinein passen, während bei einem sporadischen atypischen Fall die Diagnose oft nicht einfach ist. Auch abortive Fälle werden sich oft der Beachtung entziehen, da deutliche Symptome nicht vorhanden sind, und andererseits Arzt und Patient sich eben aus diesem Grund nicht zu einer Lumbalpunktion entschließen werden. Die Erkennung dieser klinisch abweichenden Fälle, die keineswegs selten sind, scheint aus verschiedenen Gründen wichtig: Es können sich folgenschwere Verwechslungen mit anderen nicht infektiösen aber auch mit hochinfektiösen Krankheiten ereignen. Durch Nichterkennung des eigentlichen Leidens wird der weiteren Verschleppung Vorschub geleistet, vor allem kann aber auch die günstige Zeit zur Einleitung therapeutischer Maßnahmen, besonders zur spezifischen Serumbehandlung versäumt werden.
Es soll nun über einen atypisch verlaufenen Fall der Münchner II. med. Klinik (Professor Dr. Schittenhelm) berichtet werden.

Pat. L. H. 57 Jahre.

Familienvorgeschichte: Vater starb mit 56 Jahren an Atherosklerose, die Mutter in etwas jüngeren Jahren an Asthma. Von 5 Geschwistern starb eines an unbekannter Krankheit, die übrigen sind gesund.

Eigene Vorgeschichte: Pat. selbst ist nie viel krank gewesen; er hat den Krieg mitgemacht und ist dabei auch auf dem Balkan gewesen. Im Jahre 1914 ist er einmal wegen einer Ischias im Lazarett gewesen. In Serbien war er mehrmals fieberkrank. Wahrscheinlich handelt es sich damals um eine Malaria, seit etwa $2^1/_2$ Jahren weiß der Pat. daß er zuckerkrank ist. Er hat sich zeitweise, aber nicht immer ganz genau an ein Diätschema gehalten. Besondere Beschwerden hatte er von seiner Krankheit nie. Einige Tage vor Eintritt in die Klinik bekam er Schmerzen in den Gliedern. Er rieb sich deshalb mit einer Salbe ein, die ihm bei ähnlichen Beschwerden in der Vergangenheit gute Dienste geleistet hatte; die Schmerzen wurden zwar besser, doch trat überall, wo eingerieben worden war ein juckender Ausschlag auf, der schließlich eitrige Bläschen zeigte, Der behandelnde Arzt vermutete ein diabetisches Coma und wieß den Pat. in die Klinik ein.

Befund: Mittelgroßer Mann von altergemäß präsenilem Aussehen. Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute sind blaß, das subcutane Fettpolster ziemlich reichlich. Es fällt ein starker Acetongeruch auf. Der Kranke ist ziemlich benommen.

An den Gliedern und am Rumpf findet sich ein sehr verbreitetes kleinfleckiges Exanthem. Stellenweise sind an den Spitzen der Efflores zenzen kleine Eiterbläschen zu sehen; zum Teil sind schon wieder abgetrocknet. Es besteht heftiger Juckreiz. Der Pat. gibt an, daß der Ausschlag an den Stellen aufgetreten sei, an denen er seinerzeit die Salbe eingerieben hatte.

Die Pupillen reagieren gut. Am Thorax ist über den Lungen lauter Klopfschall, Atemgeräusch vesikulär, Nebengeräusche fehlen. Zwerchfellgrenze an gehöriger Stelle, gut verschieblich. Das Herz schließt rechts mit dem Sternalrand ab und bleibt links innerhalb der Mammillarlinie. Spitzenstoß im fünften ICR. Die Töne sind leise und rein. Die Leber schneidet den Rippenbogen in der Mamillarlinie, sie ist ebenso wenig wie die Milz tastbar. Abdomen ohne Druckempfindlichkeit. Reflexe normal.

Urin: Alb. — Sa. + Ac. + AES. = Sed. o. B.

Hgb.	69%
F. I.	0.9
Erythr.:	3,78 Mill.
Leuko.:	11500
Stabk.:	2%
Segmk.:	83%

Lympho.:	13%
Eosino.:	1%
Mono.:	1%
Mast.:	0%

Blutsenkung:

n. 1. Std. 80 mm
n. 2. Std. 120 mm

Verlauf:

Der komanahe Zustand der Pat. veranlaßt reichliche Zufuhr von KH. und Insulin. Der Blutzucker sinkt entsprechend ab, der Urinbefund nähert sich der Norm. Schom am 3. Tage sind die pathologischen Bestandteile des Harns verschwunden. Am Pat. fällt ein Fiebertypus auf, der dem einer Malaria tertiana nahesteht. Es läßt sich aber weder klinisch noch im Blutausstrich ein Nachweis einer solchen führen.

Die laufende Kontrolle des Urinbefundes ergibt stets normale Verhältnisse, das Blutbild eine Zunahme der weißen absolut, relativ eine starke immer mehr anwachsende Linksverschiebung. Einmal fanden sich 2% Lymphoblasten. Die Senkung nimmt ebenfalls zu. Auf dem Röntgenbild fand sich kein Anhalt für eine pulmonale Erkrankung, die die hohen Temperaturen erklären könnte. Im Sputum konnte nur eine unspezifische Mischflora von Coccen und Stäbchen gefunden werden. Der Kreislauf hält sich unter kleinen Cardiazolgaben gut. Bei den jeweiligen, unter Schüttelfrösten erfolgenden steigenden Temperaturanstiegen scheint das eingangs erwähnte Exanthem stärker gerötet. Die Leber ist mittlerweile tastbar geworden, ohne sich jedoch zu vergrößern. Die Milz ist größer geworden, sie ist nicht zu tasten. Der Temperaturverlauf hält den eingangs erwähnten Tertianatyp nicht genau inne, wenn gleich immer wieder neben Steigerungen bis 40,3 Remissionen zur Norm für kurze Zeit Platz haben. Eine Blutkultur war bisher steril. Im rechten Oberbauch hat sich nahe der Mittellinie eine umschriebene Druckschmerzhaftigkeit ausgebildet. Der nun auftretende Verdacht auf Affection des Pankreas wird verfolgt, doch läßt sich ein solcher nicht nachweisen. Die laufend kontrollierten Blutverhältnisse ergaben eine zunehmende Anämie und Senkung. Im Urin zeitweise Anhalt für geringen Leberschaden, dann wieder normale Verhältnisse. Am 23. 5. bildete sich im rechten Kniegelenk ein deutlicher Erguß. Die Punktion ergab ein trübgelbliches Exudat, in der Kultur davon wuchsen gram-neg. Diplococcen. Es wird zunächst an eine Go. ge-

dacht, anamnestisch besteht für eine solche jedoch kein Anhalt. In den letzten Tagen sind die Schmerzen, die von den Gelenken ausgehen, wieder stärker geworden, sodaß zunächst rein symptomatisch Salicyl gegeben wird.

4. 6. 35. Vornahme einer Breipassage. Sie ergab keinen Anhaltspunkt für einen Tumor des Intestinaltraktes selbst, noch für einen in der Umgebung desselben. Die Diagnose bleibt immer noch offen, doch dürfte ein Tumor der Pankreas ausscheiden. Es wird wieder auf Blutkulturen zurückgegriffen. In diesen gingen nunmehr gramneg Coccen vom gleichen Typ, wie er sich in dem Gelenkpunkt fand, an. Die Anämie hatte am 14. 6. 35 auf 35% zugenommen, es wurden 400 ccm Blut transfundiert. Leer- und Kontrastaufnahme der Gallenblase o. B. Am 19. 6 abends klagte der Kranke plötzlich über sehr heftige Schmerzen im Kopf und Beinen. Er schreit andauernd laut auf, macht aber doch den Eindruck, als stünden die Schreie in keinem rechten Verhältnis zu seinem Bewußtsein. Es besteht Nackensteifigkeit, Kernig, Pat. nimmt Jagdhundlage ein. Beim geringsten Versuch, den Kopf passiv zu beugen, werden heftigste Schmerzen angegeben. Nach dem Befund steht eine Meningitis außer Zweifel. Dementsprechend ist die Agglutination der Coccen aus der Blutkultur für Meningitis epidemica. Bei der gleich vorgenommenen Lumbalpunktion war der Druck erhöht, der Liquor trüb. Es finden sich gramnegative Coccen vereinzelt, Zellen 2143/3 meist Leukozyten. Am 20. 6. fanden sich im Lumbalpunktat 7960/3 Zellen bei einem Druck von 220 mm. Es werden 50 ccm abgelassen und 20 ccm Meningococcenserum intralumbal, 10 ccm intramuskulär gegeben, abends bekam der Kranke Chloralhydrat als Klysma. Im Liquor fanden sich wieder Meningococcen. Am 21. 6. eine Suboccipitalpunktion mit 2650/3 Zellen, wieder Seruminjektion. Das Befinden des Kranken besserte sich auf diese Therapie, die Kopfschmerzen wurden leichter und das Fieber ging zurück. 25. 6. Lumbalpunktion ergibt eine Abnahme auf 3720/3 Zellen, der Liquor war nicht mehr so stark getrübt. Es bestand dauerndes Erbrechen, gegen das Atropin gegeben wird. Am 29. 6. 395/3 Zellen im Punktat, am 1. 7. Punktat klar, etwas Xanthochrom, noch 204/3 Zellen.

Der Kranke war immer klar und orientiert und klagte nur noch über Kopfschmerzen, die Nackensteifigkeit war nicht mehr ausgeprägt. Kernig noch schwach possitiv. Am 3. 7. wurde eine Blutaussaat gemacht, da das Kniegelenk wieder geschwollen war. In

der Blutkultur wuchsen massenhaft hämolysierende Streptococcen. Das Kniegelenk wurde punktiert und etwa 50 ccm gelbgrüne, schleimige, trübe Flüssigkeit entleert, die massenhaft Leukozyten aber keine Keime enthielt. Am Nachmittag bekam der Kranke einen leichten Schüttelfrost und anschließend Fieber. Bei der Lumbalpunktion am nächsten Tag war der Liquor klar, und enthielt 300/3 Zellen. Das Kniegelenk war wieder geschwollen, bei der Punktion entleerte sich dicker Eiter, der bakteriologisch Streptococcen in Reinkultur enthielt. Der Kranke war den ganzen Tag benommen, er hatte keine Nackensteifigkeit mehr. Er bekam noch 2mal 20 ccm Prontosil intravenös. Am 5. Juli, 4 Uhr kam der Pat. ad exitum.

Das erste Zeichen einer Infektion bildet das immer wiederkehrende Fieber, das einen ziemlich regelmäßigen Verlauf nimmt. Jeden 3.—4. Tag erfolgt unter Schüttelfrost ein erneuter Fieberanstig. Vor Ausbildung meningealer Erscheinungen kommt es zur Bildung einer Entzündung im Kniegelenk. Im Punktat fanden sich gramnegative Diplococcen. Der Hautausschlag ist wohl auch als Zeichen des Vorhandenseins von Meningococcen im strömenden Blut anzusehen. Ein Exanthem wird bei einem großen Teil auch der akut verlaufenden Fälle von Meningitis epidemica gefunden. Oft klingt das Exanthem im fieberfreiem Interwall etwas ab, um dann bei erneutem Fieberanstieg wieder ausgeprägter zu erscheinen. Die Exantheme bilden den Ausdruck einer die Meningitis begleitenden Meningococcensepsis. Die Exantheme können petechialen Charakter haben. Im Prodromalstadium treten sie oft roseolaartig auf. Auch kleine diffuse Hautblutungen kommen vor. Manchmal bietet sich ein Bild, das zu Verwechslungen mit Fleckfieber führen kann.

Es handelt sich bei den Hauterscheinungen um septisch-embolische Exantheme. Nach Untersuchungen von Benda und Pick sind sie auf eine Metastasierung in den Kapillarschlingen zurückzuführen. Es konnten in einigen Fällen (Virchows Archiv 243) in kleinen Hautblutungen Diplococcen nachgewiesen werden, die als Meningococcen diagnostiziert wurden. Es handelte sich in diesen Fällen um plötzlich auftretende Allgemeininfektionen ohne Zusammenhang mit einer Epidemie. Der histologische Nachweis der Meningococcen im Organismus ist um so wichtiger, als eine Kultur des Erregers aus dem Sektionsmaterial nur in den seltensten Fällen gelingen wird. Differentialdiagnostisch kommen nur Gonococ-

cen in Betracht, die dann aber durch die klinischen Befunde ausgeschieden werden können.

Es sind in Deutschland und im Ausland in den letzten 10 Jahren eine ganze Anzahl atypischer Fälle beobachtet worden, bei denen vor oder nach einer Meningitis eine Allgemeininfektion mit Meningococcen aufgetreten ist. Ein Teil dieser Fälle zeigte so wie der unsere Metastasenbildung in Gelenken und am Endokard. In einem Fall wurde in der Pleurahöhle Meningococcenhaltiges Exudat festgestellt. Auch Metastasen im Auge mit Iridozyklitis und Panophthalmie wurden beobachtet.

Englische und amerikanische Autoren unterscheiden 4 Typen von Meningococcenin fektionen:

I. Akuteste Form, bei der es überhaupt nicht zur Ausbildung einer Meningitis kommt, weil binnen 24 Stunden der Tod eintritt.

II. Allgemein bekannte Verlaufsart der Meningitis epidemica.

III. Die chronischeMeningococcensepticämie.

IV. Die Meningococcenin fektion mit terminaler Meningitis.

Ein unserem Fall ähnliches Krankheitsbild wurde im Jahre 1926 von Friedemann und Deicher beschrieben, und dafür die Bezeichnung „Lentaform" der Meningococcensepsis geprägt. Es wurden von ihnen 3 Fälle mitgeteilt, für die als Ursache des oft schwer zu klärenden Krankheitsbildes eine Allgemeininfektion mit Meningococcen nachgewiesen wurde. Die 3 Fälle entsprechen in ihrer Verlaufsart im wesentlichen dem unsrigen: Beginn mit leichtem Unwohlsein, eventuell Katarrh, Fieber vom Tertianatyp, zugleich mit jedem Fieberanstieg Gelenk-, Muskel- und Knochenschmerz, am Rumpf, an Armen und Beinen flache erhabene Flecken, teils auch Knoten, die an die Hauterscheinungen des Erythema nodosum erinnern, im ganzen aber kleiner sind als bei diesem. Die inneren Organe waren durchweg ohne besonderen Befund. Ein Milztumor war in diesen Fällen nicht nachweisbar. Ein Fall kam unter dem Zeichen der Meningitis epidemica ad exitum.

Bei der Sektion fanden sich in diesem letzten Fall an der Gehirnbasis Einlagerungen von mehr sulzigfibrinöser als eitriger Beschaffenheit.

In den Kulturen war in diesen Fällen weder bakteriologisch noch mikroskopisch der Erreger nachweisbar, was aber bei der schweren Züchtung des Meningococcus durchaus verständlich ist. Jedoch stimmte das klinische Bild mit den anderweitig beobachteten Fäl-

len, bei denen im strömenden Blut Meningococcen nachgewiesen wurden, weitgehend überein.

Das Fieber verläuft beim normalen Verlauf der Meningitis epidemica teils remittierend, teils intermittierend, die Fieberkurve verläuft hierbei meist ziemlich unregelmäßig. Der in unserem Fall beschriebene Typus des Fieberverlaufs, der unter Umständen über Wochen hindurch sich stets gleich bleibt, kommt beim normalen Verlauf der Meningitis epidemica kaum vor, und ist durchaus charakteristisch für eine Meningococcensepsis. Die Fieberkurve setzt sich in unserem Fall zusammen aus ganz kurzen, steilansteigenden Zacken; meist finden sich schon nach wenigen Stunden wieder normale Werte. Die Anfälle wiederholen sich bei typischen Bild der Lentasepsis ungefähr alle 48 Stunden, sodaß zunächst der Eindruck einer Malaria tertiana entsteht. Richtige Schüttelfröste leiten im Gegensatz zu dieser den Fieberanstieg meist nicht ein, es tritt nur ein ausgesprochenes Frösteln auf. Jedoch gibt es hierbei auch Ausnahmen, wie unser Fall zeigt, bei dem der Fieberanstieg jeweils von einem Schüttelfrost eingeleitet wurde. Manchmal verliert im weiteren Verlauf die Fieberkurve ihr charakteristisches Aussehen, da nun die Fieberzacken unregelmäßiger, oft an jedem Tag auftreten. In einem von Friedemann beobachteten Fall erfolgte alle 12 Stunden ein Fieberanstieg.

Der aus dem Verlauf der Kurve sich ergebende Verdacht auf Malariaerkrankung läßt sich durch wiederholte mikroskopische Blutuntersuchungen, sowie durch das refraktäre Verhalten gegen Chinin ausschalten.

Der Verlauf der Fieberkurve wird von Seruminjektionen weitgehend beinflußt, jedoch ist der unregelmäßige Verlauf charakteristisch für die Erkrankung. Aus der Höhe des Fiebers läßt sich kein Schluß auf die Schwere der Erkrankung ziehen. Bei hohem Fieber finden wir oft subjektives Wohlbefinden, auch meningeale Symptome erfahren im Fieberanstieg keine Verstärkung. Andererseits treten oft bei leicht febrilen Temperaturen schwerste Krankheitszustände mit ungewöhnlich hoher Pulszahl auf.

Der Puls der Kranken bietet wenig Spezifisches dar, im Allgemeinen ist der Puls beschleunigt und oft steht die hohe Pulszahl in gar keinem Verhältnis zur Höhe der Temperatur. Ein 2. Moment bietet der rasche Wechsel der Pulszahlen. Sie schnellen oft von geringer Zahl bei leichter Erregung, oder aber auch ohne jede besondere Veranlassung stark in die Höhe. Bei unserem Patienten

finden wir manchmal ein Ansteigen der Pulszahl mit dem Fieber, dann wieder ganz unregelmäßiges Ansteigen auf hohe Zahlen bei subfebrilen Temperaturen.

Die Leber ist in der Regel am Krankheitsprozeß nicht beteiligt, auch konnte eine Vergrößerung am lebenden Kranken nur selten nachgewiesen werden. Eine seltene Komplikation, welche aber für die Beurteilung der Schwere der Erkrankung bedeutungslos ist, ist das Auftreten eines Ikterus mit all den Symptomen, die dem gutartigen Ikterus simplex eigen sind. Nach Knöpfelmacher ist dieser Ikterus eher als Ausdruck einer zufälligen Erkrankung der Gallenwege, denn als Ausdruck einer Sepsis zu deuten. In unserem Fall ergeben sich aus dem Urinbefund zeitweise Anhaltspunkte für eine allerdings nicht hochgradige Schädigung der Leber.

Die Erscheinungen an den Gelenken treten auch beim normalen Verlauf der Meningitis epidemica auf. Oft finden wir Angaben von Gelenkschmerzen, ohne daß Inspektion oder Palpation einen deutlichen Befund ergeben würden. Manchmal ist die aktive und passive Bewegung in den Gelenken erheblich eingeschränkt. Auch die Gelenkergüsse finden wir beim normalen Verlauf einer Meningitis epidemica. Die Gelenkgegend ist geschwollen, gerötet, empfindlich, manchmal tritt Fluktuation auf. Die Gelenkerkrankungen sind meist flüchtig und gehen nur selten mit Eiterung einher, manchmal finden sich nur serile, seröse Ergüsse. (Bei diesen Ergüssen ist jedoch immer zu berücksichtigen, daß im Verlauf einer bei Serumtherapie eventuell auftretenden Serumkrankheit auch einmal Gelenkergüsse auftreten können, die jedoch nie vereitern).

Das Allgemeinbefinden ist mit Rücksicht auf Höhe und lange Dauer des Fiebers merkwürdig wenig gestört, auch während des Fieberanfalls sind die Beschwerden oft gering, während in den fieberfreien Zeiten die Patienten sich ganz gesund fühlen können. Selbst nach langer Krankheitsdauer bleibt das Aussehen und der Kräftezustand noch ziemlich zufriedenstellend. Die Krankheit zeigt einen langdauernden Verlauf, der sich über mehrere Monate erstrekken kann. Häufig bleiben die inneren Organe ganz unverändert. Eine leichte Milzschwellung wurde in einem Teil der Fälle festgestellt, auch wurde eine durch Meningococcen verursachte Endocarditis beobachtet.

Über den Nachweis der Keime ist folgendes zu sagen: Plattenverfahren waren in einem großen Teil der Fälle negativ. Es bewährte sich die gebräuchliche Ascitesboullon, die auf 37 Grad er-

wärmt werden muß, da die Meningococcen gegen Abkühlung sehr empfindlich sind. Für den Zeitpunkt der Blutentnahme zu kulturellen Untersuchungen gilt folgendes: Es konnten stets Keime aus dem Blut gezüchtet werden, wenn das Blut im Fieberstadium entnommen wurde, während die im fieberfreien Intervall angelegten Kulturen negativ ausfielen. Man kann also positive Resultate am sichersten erwarten, wenn man Blut gleich am Anfang des Fieberanstiegs, oder noch besser, zu Beginn des Frostes entnimmt. Auf der Höhe des Fiebers sind ebenso wie im fieberfreien Interwall meist keine Keime mehr nachweisbar. Eine genaue Innehaltung dieser Zeiten ist zur Erzielung genauer Resultate erforderlich. In unserem Fall finden wir, daß eine Blutkultur vom 24. 4. 35 negativ ausfiel, da das Blut hiezu im Fieberabfall entnommen wurde, während Kulturen vom 6. 5. und 12. 5. zu denen das Blut im Fieber anstieg entnommen wurde, possitiv ausfielen. Demgegenüber berichtet im Kongreßblatt für innere Medizin 1929 ein amerikanischer Autor (Pepe und White) von einem Patienten, den er 5 Monate beobachten konnte und bei dem Blutkulturen jederzeit possitiv waren. In diesem Fall bestand kein Parallelismus zwischen Krankheitsablauf und Möglichkeit der Keimgewinnung. Es trat in diesem Fall auch kein sekundärer Herd in irgend einem Organ auf, auch meningeale Symptome fehlten. Der Nachweis der Meningococcen im Blut und ihre Differenzierung mit allen zu Gebot stehenden kulturellen und serologischen Methoden ist diagnostisch von großer Bedeutung. Gelingt es nicht im strömenden Blut die Erreger zu finden, so kann eine Untersuchung des Rachenabstrichs wertvolle Aufschlüsse bieten. Wenn auch im Rachen Gesunder, relativ häufig Meningococcen gefunden werden, so dürfte doch ihr massenhaftes Auftreten bei gleichzeitig vorhandenem klinisch verdächtigen Symptomen diagnostischen Wert haben. Für das Vorkommen von Meningococcen im Rachen Gesunder, fanden sich folgende Zahlen (Kongreßblatt für innere Medizin für 1929): Unter 560 Angehörigen eines Arbeitsdienstlagers 10 Keimträger, unter 910 Soldaten 19 Keimträger, unter 24 Mitglieder des Rockefellerinstituts 10 Keimträger. Oft verschwinden die Erreger für mehrere Monate aus dem Rachen, um dann später spontan wieder aufzutreten. Wenn andere Infektionserreger zum Beispiel Streptococcen im Rachen sich in größerer Anzahl finden, so verschwinden die Meningococcen daraus. Während einer Epidemie beträgt die Zahl der Keimträger ein Vielfaches (bis zum 20fachen) der Zahl der Erkrankten.

Die Diagnose stützt sich auf den Fiebertypus, das relativ gute Allgemeinbefinden, das Exanthem und besonders den Nachweis der Meningococcen im Blut. Sind die klinischen Erscheinungen ausgebildet, so kommt kaum ein anderes Krankheitsbild in Betracht. Allerdings gibt es Formen die den Tertianatyp der Fieberkurve vermissen lassen, auch kann sich das Exanthem manchmal auf wenige Flecken beschränken. In solchen Fällen ist dann besonders die Gonococcensepsis differentialdiagnostisch auszuschließen.

Die Prognose ist verhältnismäßig günstig. Bei den rein septischen Formen wurde in einem hohen Prozentsatz Heilung, selbst bei monatelangem Verlauf beobachtet. Allerdings ist die Prognose immer mit Vorsicht zu stellen, da immer eine Meningitis, aber auch Metastasen (Endocartitis, haemorrhagische Nephritis) hinzutreten können. In unserem Fall trat im Anschluß an die Lumbalpunktion, bei der 50 ccm Liquor abgelassen wurden, und hierauf 20 ccm Meningococcenserum intralumbal, sowie 10 ccm intramuskulär gegeben wurden, Besserung ein. Die Serumbehandlung wurde in den nächsten Tagen fortgesetzt, die Kopfschmerzen wurden leichter und das Fieber ging zurück. Bei der ersten Lumbalpunktion am 20. 6. fanden sich im Lumbalpunktat 7960/3 Zellen. Nach Einleitung der Serumtherapie sank diese Zahl bis zum 1. 7. auf 204/3 Zellen. Der Liquor war klar. Kopfschmerzen und Nackensteifigkeit waren nicht mehr ausgepräckt. Es ist also zu betonen, daß es mit Hilfe der Serumbehandlung gelungen ist, die entzündlichen Veränderungen an den Meningen zum Schwinden zu bringen und die pathologischen Liquorbefunde sehr stark zu bessern. Auch die klinischen Zeichen der Meningitis (Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Benommenheit, Fieber) waren fast ganz geschwunden. Bei normalem, günstigem Verlauf wird der Liquor innerhalb 8—14 Tagen klar, es sind dann nur noch wenige Zellen zu finden. Untersucht man nach Einleitung der Serumtherapie den Liquor auf Bakterien so findet man in der Regel keine mehr. Das Verschwinden der Meningococcen aus dem Liquor ist nach einigen Seruminjektionen durchaus die Regel.

In den meisten Fällen kommen die Meningococcen im Liquor in Reinkultur vor. Mischinfektionen können hinzutreten, sind aber ziemlich selten. Schottmüller beschreibt 3 Fälle, in denen je einmal Pneumococcus, Streptococcus mucosus und Tuberkelbazillus in der anfänglich nur Meningococcen enthaltenden Cerebrospinal-Flüssigkeit nachträglich aufgetreten sind.

In einem Fall, der von Mann in der Münchner medizinischen Wochenschrift 1911 veröffentlicht wurde, fanden sich bei der 1. Punktion in der eitrig getrübten Zerebrospinalflüssigkeit in großer Zahl in Reinkultur Staphylococcus pyogenes citreus. Bei der 2. Punktion war der Liquor klar und völlig keimfrei. Bei weiteren Punktionen wurden dann nur Meningococcen gefunden. Die Krankheit hatte mit einem symmetrischen Exanthem und intermittierendem Fieber vom Tertianatyp begonnen. In diesem Fall haben sich also die Meningococcen an den Meningen erst lokalisiert, nachdem dort eine Infektion mit anderen Erregern vorausgegangen war.

Das Blutbild zeigt eine erhebliche Leukozytose (bis zu 60 000). Diese hochgradige Leukozytenvermehrung ist nur auf der Höhe der Krankheitserscheinungen festzustellen. Mit ihrem Abklingen beobachtet man ein Abfallen der Leukozytenzahlen. Die Vermehrung der Leukozyten betrifft vor allem die Polynukleären. Die Mononukleären, erfahren keine Vermehrung. Die Eosinophilen können vermindert oder ganz verschwunden sein, um beim Abklingen der Symptome zur Norm zurückkehren.

Der Magendarmkanal ist in einem Teil der Fälle durch Entzündung seiner Schleimhaut am Krankheitsprozeß beteiligt. Über die Häufigkeit dieses Vorkommnisses gehen die Angaben weit auseinander. Im Prodromalstadium finden wir vereinzelte Angaben über das Auftreten von Koliken oder kolikartigen Schmerzen. Es mag dies auch bei unserem Patienten der Fall gewesen sein, da er über Schmerzen im rechten Oberbauch klagte. Für andere Affektionen, die diese Symptome hervorrufen könnten (Tumoren, Erkrankung der Gallenblase), ergaben sich keine Anhaltspunkte.

In der Literatur sind nun eine ganze Reihe von Fällen zu finden, die mit dem unsrigen weitgehende Übereinstimmung zeigen. Von diesen sollen einige hier angeführt werden.

Michelsen teilt in der Deutschen Med. Wochenschrift 1930 folgenden Fall mit:

Pat. A. K. erkrankt vor 4 Wochen mit Frösteln, Fieber, Hautausschlag, Gliederschmerzen und Parästhesien. Die Erscheinungen kamen und gingen in mehrfachem Wechsel, bis stärkere Gliederschmerzen den Pat. mit der Diagnose, Gelenkrheumatismus ins Krankenhaus brachten.

Anamnese: 1917 nach Entlassung vom Militär angeblich Grippe mit heftigstem Kopfschmerz, als dessen Folge immer nach Erkältungen heftigster Stirnkopfschmerz mit Nasensekretion aufgetreten sei. Anfang dieses Jahres wegen starker Kopfchmerzen, Nackensteifigkeit und Fieber, Behandlung in einem anderen Krankenhaus. Befund: Blaßaussehender Mann, ohne schwerkranken Eindruck. Am Körper linsengroße Efflorescenzen von zartrosa Farbe, leicht erhaben und infiltriert. Vollkommen freie Beweglichkeit des Kopfes, Nasennebenhöhlen rhinologisch frei, im Urin Urobilinogen leicht vermehrt.

Leukozyten: 9600.

Liquor völlig normal.

Fieber besteht weiter, während nach Salyzilgaben die Gelenkbeschwerden schwinden. Das Ergebnis der Blutaussaat war einwandfrei, es ergab mit Sicherheit Meningococcen im strömenden Blut. Die klinischen Symptome entsprachen durchaus dem oben geschilderten Bild der Lentaform der Meningococcensepsis. Man wird in der Annahme nicht fehlgehen, daß die kurz vorher durchgemachte Erkrankung eine Meningitis war, die mit der späteren Meningococcensepsis in ursächlichem Zusammenhang steht.

Nissen in Essen bechreibt einen ähnlichen Fall:

32jähriger Patient, seit 8 Tagen Schmerzen in Waden, Magenbeschwerden und Fieber.
5. 8. Am Rumpf stecknadelgroßes Exanthem. Weiche Milzvergrößerung, remittierendes Fieber bis 40 Grad. Leukozyten 8400.
14. 8. Gelenkbeschwerden mit Auftreten eines Exanthems von nodöserythematösem Aussehen. Remittierendes Fieber, das regelmäßig einen Tag überspringt. Blutbild linksverschoben. Aussaaten steril.
12. 9. Petechie am linken Fußrand.
18. 9. Heftigster Kopfschmerz, Kernig +, Lumbalpunktat eitrig getrübt, Leukozyten mit intrazellulären Diplococcen.
20. 9. im Punktat Meningococcen sicher nachgewiesen. Verstärkung der meningealen Symptome, Temperaturabfall unter 36 Grad.
Exitus am 62. Krankheitstag.

Bittorf beschreibt in der Deutschen Med. Wochenschrift 1916 vier Fälle die sich in das Bild der Lentasepsis einreihen. Es handelte sich auch bei diesen um sporadische Fälle.

Fall 1: 23. 2. Kräftiger Mann. Schmerzen in Armen, Rücken und Leib. Schüttelfrost, Bronchitis, scheinbar vergrößerte Milz. An Brust und Bauch stecknadelgroße blaurote Blutpunkte.

1. 3. Herpes labialis. (Herpes ist beim normalen Verlauf ein ziemlich häufiges Symptom, er wird in bis zu $^2/_3$ aller Fälle beobachtet; bei den in der Literatur angeführten Fällen, die sporadisch und atypisch aufgetreten sind, ist er sonst nicht erwähnt).

2. 3. Unruhe, Kopfschmerzen, Nackenstarre, Erbrechen. Lumbalpunktion: Liquor trüb, Druck erhöht, Zellvermehrung, keine Bakterien im Abstrich.

Die meningealen Symptome klingen ab, Ausgang in Heilung.

Fall 2: Beginn mit Schüttelfrost, Hautausschlag, remittierendem Fieber, Gelenkschmerzen.

Nach 10 Tagen Meningitis, die meningealen Symptome klingen ab, nach weiteren 8 Tagen hämorrhagische Nephritis.

Außerdem beschreibt Bittorf noch 2 Fälle, bei denen der Verlauf im wesentlichen der gleiche ist. Ein Patient bekam anschließend eine Metastase im rechten Auge, mit Iridozyklitis und Panophtalmie.

Im Kongreßblatt für die gesamte innere Medizin 1929 beschreiben Mac Mahon und Burkhardt City Hosp. Boston einen Fall, bei dem sich eine Meningococcenallgemeininfektion an peridentale Abszesse anschloß. Die 28jährige Patientin erkrankte im Anschluß an die Abszesse mit Fieber, Atembeschwerden, Appetitlosigkeit und Abmagerung. Im Blut fand sich eine starke Leukozytose. In einer Blutkultur fanden sich gramnegative Diplococcen deren bakteriologische Analyse Meningococcen ergab. Meningeale Erscheinungen waren nicht ausgebildet. Der Tod erfolgte unter allgemeiner Kreislaufschwäche. Bei der Sektion fand sich eine leichte Meningococcenmeningitis, neben anderen septischen Veränderungen eine verruköse Endocarditis mitralis. In den Auflagerungen am Endocard wurden ebenfalls Meningococcen nachgewiesen. Es ist in diesem Fall möglich, daß die Meningococcensepsis ihren Ausgang von den peridentalen Abszessen genommen hat, während andererseits auch die Möglichkeit besteht, daß die Abszesse der Ausdruck einer schon bestehenden Allgemeininfektion mit Meningococcen sind.

Unter den secundären Ursachen für das Zustandekommen von Meningitis und Septicämie spielen Infektionskrankheiten, Überanstrengung, den Organismus dauernd schädigende konsumierende

Erkrankungen, wie in unserem Fall die Zuckerkrankheit, und wohl auch traumatische Einflüsse eine Rolle. Einen Anhaltspunkt dafür bieten folgende Fälle:

Perrin veröffentlicht im Kongreßblatt für die gesamte innere Medizin 1929 folgenden Fall: Ein junger Soldat wird wegen Leistenbruchs in Lumbalänästhesie operiert. 3 Tage nach der Operation tritt Frost und Fieber auf. Nach einigen Tagen erneuter Fieberanstieg, und so fort, während eines Vierteljahres. Dabei bestanden Gelenkschmerzen und morbillenartiger Ausschlag. Bakteriologisch und serologisch konnten Meningococcen im Blut nachgewiesen werden. Das Trauma der Lumbalänästhesie scheint bei dem sonst gesunden Meningococcenträger die Septicämie ausgelöst zu haben.

Ein Fall von Zuccòla: nach einer Tonsillitis tritt Septicämie mit intermittierendem Fieber, hämorrhägischen Exanthem und Gelenkschmerzen auf. Eine Woche später entsteht eine unvollständige leicht verlaufende Meningitis, wobei im Liquor Meningococcen gefunden wurden. Es besteht die Möglichkeit, daß infolge einer Schädigung der Abwehrkräfte des Organismus durch die Tonsillitis die Meningococcen in die Blutbahn eingedrungen sind. Andererseits könnte die Tonsillitis auch auf eine Meningococceninfektion zurückzuführen sein.

Karl Pesch beschreibt einen Fall, bei dem sich die Meningococcen nur im Kniegelenk und im unteren Teil des Femur angesiedelt haben, ohne daß es sonst irgendwo im Organismus zu einer Ansiedlung der Erreger gekommen wäre. Es handelte sich um einen 8 Jahre alten Knaben, der vorher immer gesund war. Es traten Schmerzen im rechten Knie und Oberschenkel auf. Der rechte Oberschenkel war in seinem unteren Drittel gerötet und geschwollen. Bei der Inzision fand sich im Planum popliteum ein periostaler Abszeß, der mit dem Kniegelenk in Verbindung stand. Im Eiter fanden sich gramnegative Diplococcen. Durch Wachstum und Agglutination wurden diese mit Sicherheit als Meningococcen diagnostiziert. Untersuchungen des Nasenrachenraums ergaben keinen Meningococcenbefund, auch Blutkulturen waren negativ. In der Umgebung des Jungen ist kein Fall von Meningitis epidemica vorgekommen; eine Gonorrhoe ist als Ursache der Gelenkerkrankung anzuschließen. Wie die Meningococcen ins Kniegelenk gelangt sind ist nicht nachgewiesen. Es ist anzunehmen, daß eine vorübergehende Septicämie bestand, als deren einzige Folge eine Metastase im Kniegelenk zustande kam.

Warum nun die Meningococcensepsis einerseits klar umrissen, andererseits wieder dem Krankheitsbild der Meningitis epidemica so unähnlich ist, ist schwer zu sagen. Es liegt nun nahe, an einen allergischen Zustand zu denken, der durch ein einmaliges Überstehen einer Meningococceninfektion zustandegekommen sein könnte, so daß nun bei erneuten Infektion der Verlauf der Krankheit dadurch beeinflußt wird. Andererseits ist auch in Erwägung zu ziehen, ob abgeänderte Virulenz des Erregers als Ursache der verschiedenen Krankheitsbilder aufzufassen ist. Auf Grund serologicher Studien hat man nun eine ganze Anzahl von Meningococcenstämmen unterscheiden können. Jedoch sind eingehende Untersuchungen darüber, ob ein bestimmter Typ des Erregers als Ursache der abweichenden Krankheitsbilder in Frage kommt, noch nicht vorhanden. Manche Autoren glauben dem Meningococcus B ursächliche Bedeutung für das Zustandekommen der Meningococcensepsis zusprechen zu müssen.

Bei den atyschen Fällen machen wir nun die Beobachtung, daß es sich dabei fast immer um sporadische Fälle handelt. Aus sporadischen Fällen ist es nun nach Kolle und Wassermann besonders häufig gelungen, atysche Meningococcenstämme zu züchten. Auch zeigt ein und derselbe Stamm oft spontane Zu- oder Abnahme seiner Virulenz. Diese Angaben würden also die Ansicht rechtfertigen daß die atyschen Formen des Krankheitsbildes auch durch atypische Erreger hervorgerufen werden.

Besonders im höheren Lebensalter verläuft die Krankheit häufig mit wesentlichen Änderungen der Hauptsymptome, so daß manche Autoren zu der Ansicht neigen, daß eine Meningococceninfektion im höheren Lebensalter oft vorkomme, aber nicht als solche erkannt werde. Es drängt sich die Vermutung auf, daß bei der Meningitis der älteren Leute, wie auch in dem Eingangs besprochenen Fall, eine individuelle Disposition mit im Spiele sein dürfte, wie wir dies ja auch von anderen Infektionskrankheiten kennen. Ohne die Annahme mangelnder Schutzkräfte oder individueller Disposition lassen sich besonders die vereinzelten Erkrankungen älterer Mitglieder einer Familie nicht erklären, wenn die jüngeren davon verschont bleiben. (Schlesinger führt einen solchen Fall an: eine 64jährige Frau lebt in engstem Kontakt mit mehreren kleinen Kindern. Sie stirbt an atypischer Meningitis epidemica, ohne daß eines der Kinder, die doch sonst bei dieser Krankheit besonders gefährdet sind, infiziert wird).

Es ist nun noch die Frage zu diskutieren, ob und wo die Meningococcen bei dem eingangs besprochenen Fall angesiedelt gewesen sein können, bevor es infolge einer Ansiedlung an den Meningen zum Ausbruch der Meningitis kam. In der Zeit vor der Einlieferung in die Klinik hatte der Patient keinerlei Beschwerden. Der Diabetes mellitus hat nie schwerere Formen angenommen, sondern wenn der Patient sich an sein Diätschema hielt, waren keine pathologischen Harnbestandteile nachzuweisen. Einige Tage vor der Einlieferung war ein juckender Hautausschlag und Schmerzen in den Gliedern aufgetreten. Es fällt vom 3. Tag nach der Einlieferung an ein Fiebertypus auf, der dem einer Malariatertiana nahesteht. Als Zeichen einer Infektionskrankheit findet sich im Blutbild eine steigende Zunahme der Leukozyten. Es verstreicht ein Zeitraum von annähernd 4 Wochen bis sich ein Erguß im rechten Kniegelenk ausbildet, in dem die Meningococcen nachgewiesen werden können. Es dauert nun noch annähernd 4 Wochen bis nach dem ersten Nachweis der Meningococcen im Kniegelenk eine Meningitis mit deutlichen klinischen Symptomen auftritt. Die Meningococcen haben sich, wie sich aus dem Krankheitsverlauf ergibt, somit durch Wochen hindurch im strömenden Blut befunden, bevor es zur Ansiedlung an den Meningen kam. Der Krankheitsverlauf gibt uns aber keinen Hinweis auf irgend eine Stelle von der aus der Einbruch und Nachschub von Meningococcen in die Blutbahn erfolgt ist. Es besteht jedoch die Möglichkeit, daß von der als Metastase aufzufassenden Entzündung des Kniegelenks ausgehend ein verstärkter Nachschub von Meningococcen ins Blut erfolgt ist. Auf diese Möglichkeit einer stärkeren Überschwemmung des Organismus mit Meningococcen würde die Tatsache hinweisen, daß Blutkulturen, die nach der Ausbildung des Ergusses im Kniegelenk angelegt wurden, possitiv ausfielen, während sie vorher stets negativ waren. Einen Hinweis auf die Stelle, von der aus der 1. Einbruch in die Blutbahn stattgefunden haben könnte finden wir jedoch nicht.

Die Art und Weise, wie der Erreger vom Nasenrachenraum beim normalem Verlauf der Meningitis epidemica ins Gehirn gelangt ist, kann heute noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Die Annahme, daß es sich um eine direkte Fortpflanzung der Entzündung aus dem Nasenrachenraum etwa auf dem Weg über die Keilbeinhöhlen handle, ist wohl deshalb nicht richtig, weil die Nebenhöhlen rhinologisch fast immer frei sind. Ob die Meningococcen auf dem Lymphweg, oder durch das Siebbein, in den die Verzweigungen des

Nervus olfactorius begleitenden Lymphspalten ins Gehirn gelangen, ist ebenfalls nicht nachgewiesen.

Im Gehirn findet nach Ansicht einiger Autoren die primäre Lokalisation nicht in den schlecht vaskularisierten Meningen, sondern in den Ventrikeln statt, wo sich hierfür günstigere Bedingungen zu bieten scheinen. Erst secundär soll die Einwanderung durch die Choriodalplexus in den Subaracheoidalraum stattfinden. Tatsächlich findet man auch in hochakut verlaufenden, rasch letal endenten Fällen, die Plexus entzündlich verändert, und Keime im Ventrikelliquor, während das Lumbalpunktat steril ist.

Die Meningococcenbefunde in allen Teilen des menschlichen Organismus zeigen uns also, daß die Cerebrospinal-Meningitis nicht das einzige Krankheitsbild ist, unter dem die Meningococceninfektion im Organismus verläuft. Gerade die vielen Metastasen, der Nachweis der Meningococcen im strömenden Blut, die Hauterscheinungen und die Gelenkschwellungen vor Auftreten einer Meningitis sprechen dafür, daß die Cerebrospinalmeningitis nur als eine bakteriämische Metastase einer Allgemeininfektion des Organismus mit Meningococcen aufzufassen ist, die jedoch in ihrer Schwere das ganze Krankheitsbild beherrschen kann. Andererseits kann auch die Metastasierung in Gehirn und Rückenmark ganz oder längere Zeit hindurch ausbleiben; es kommt dann zum Krankheitsbild der Lentaform der Meningococcensepsis, wie es auch der eingangs beschriebene Fall zeigt.

Zum Schluß erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. Alfred Schittenhelm für die freundliche Überlassung des Themas, sowie Herrn Oberarzt Dr. Reuter und Dr. Wolf für die Unterstützung bei der Ausarbeitung desselben meinen Dank auszusprechen.

Schrifttum.

Bittorf: Deutsche med. Wochenschrift 1916. Mitteilung von 4 Fällen von septischer Meningococcenerkrankung.

Friedemann u. **Deicher:** Deutsche med. Wochenschr. 1926, S. 733. Über die Lentaform der Meningococcensepsis.

Mann: Münchner med. Wochenschr. 1912. Mitteilung eines Falles.

Mac Mahon u. **Burkhardt:** Kongreßblatt für die gesamte innere Medizin 1929. Mitteilung eines Falles.

Michelsen: Deutsche med. Wochenschr. 1930, S. 1044. Zum Krankheitsbild der Lentaform der Meningococcensepsis.

Nissen: Deutsche med. Wochenschr. 1928, S. 606. Über eine seltenere stypisch verlaufene Erkrankung von Meningitis epidemica.

Perrin: Kongreßblatt für die ges. i. Med. 1929. Les causes secondes de la méningite et de la septicémie à méningocoques.

Pepe u. **White:** Kongreßblatt für die ges. i. Med. 1929. Mitteilung eines Falles.

Pesch: Klinische Wochenschr. 1915, S. 1025. Periostaler Meningococcenabsceß ohne Meningitis.

Schottmüller: Münchner med. Wochenschr. 1905, S. 1617. Mitteilung von 3 Fällen.

Schlesinger: Deutsche med. Wochenschr. 1916, S. 529. Mitteilung eines Falles.

Lebenslauf.

Ich bin geboren am 19. März 1913 in Schorndorf in Württemberg als Sohn des Vermessungsrates Robert Kümmel und seiner Ehefrau Pauline, geb. Dornfeld. Ich besuchte die Realschule in Schorndorf, und anschließend die Oberrealschule in Cannstatt, bis zum Abitur im Frühjahr 1931. Im Sommersemester 1931 begann ich mit dem Studium der Medizin in Tübingen. In Tübingen studierte ich bis zum Sommersemester 1933, und bestand anschließend das Physikum mit gut. Vom Wintersemester 1933/34 bis zum Sommersemester 1936 studierte ich an der Universität München, und habe am 22. Januar 1937 die medizinische Staatsprüfung bestanden.

München, den 25. Januar 1937.

Walter Kümmel.